

Avaliação do Efeito Genotóxico do Íon $[Cu(Edta)]^{2-}$ Incluso em Nano e Microcápsulas de Quitosana

Ana Cristina Jacobowski^{1(*)}(PG), Nathalia N. Zobiole¹(PG), Susana E. Moreno¹(PQ), Lincoln Carlos S. de Oliveira²(PQ), Claudia M. O. Simões³(PQ), Rivaldo V. da Cunha⁴(PQ), Pedro de M. Padilha⁵(PQ), Eduardo J. Arruda²(PQ)

1. UCDB, Mestrado em Biotecnologia – Campo Grande, MS; 2. UFGD/FACET, Química – Dourados, MS; 3. UFSC, Mestrado em Biotecnologia – Florianópolis, SC; 4. UFMS- RedeDengue MS – Campo Grande, MS; 5. UNESP – IB – Botucatu, SP. (*) E-mail: anacristinaj@mslink.com.br

Palavras Chave: cobre, genotoxicidade, quitosana.

Introdução

O *Aedes aegypti* é o vetor na transmissão de doenças como febre amarela e dengue, sendo que a re-emergência do dengue atualmente é um dos maiores problemas de Saúde Pública mundial^{1,2}. A prevenção por redução populacional do mosquito é a estratégia mais eficiente para erradicar a doença. Muitos íons metálicos de transição demonstraram toxicidade induzindo estresse oxidativo³, inclusive com toxicidade para larvas de *Aedes aegypti*⁴. A toxicidade do cobre sobre as larvas do inseto é potencializada quando o íon metálico está associado ao EDTA, na forma de íon complexo $[Cu(EDTA)]^{2-}$ com propriedade larvicida. Sistemas de liberação controlada na forma de nano e microcápsulas de quitosana com $[Cu(EDTA)]^{2-}$ foram testadas e garantem a vetorização do ativo no sistema digestório das larvas de *Aedes aegypti*, protegendo o íon contra instabilidades e promovendo a manutenção da concentração na forma de liberação contínua e prolongada no meio. Os íons cobre produzem radicais e estresse oxidativo que afetam diversas rotas metabólicas, incluindo o reparo de danos ao DNA³. Com o propósito de avaliar e comparar o potencial genotóxico do quelato de cobre livre e nano e microencapsulado, foram realizadas pesquisas de micronúcleos em eritrócitos de peixes (*Prochilodus lineatus*) e Ensaio Cometa *in vitro* em cultura de células VERO (fibroblastos de rim de macaco verde africano). Nas condições experimentais empregadas, os resultados demonstraram que a tecnologia de encapsulamento desenvolvida é uma forma de administração segura e eficaz, pois a genotoxicidade do quelato de cobre nestes sistemas foi menor quando comparada ao ativo puro.

Resultados e Discussão

Os resultados demonstram que a exposição de peixes às nano e microcápsulas não foi capaz de induzir aumento da frequência de eritrócitos micronucleados (Figura 1), quando comparado ao ativo livre, que provocou aumento no número de micronúcleos similares ao obtido nos animais expostos ao controle positivo. Como a frequência de micronúcleos encontrada nos compostos encapsulados foi baixa, pode-se verificar que, nas

concentrações utilizadas, não há atividade mutagênica do quelato metálico incluso em nanocápsulas para *Prochilodus lineatus*. Da mesma forma, o Ensaio Cometa demonstra que ocorreram lesões no DNA das células VERO utilizadas na cultura, mas as lesões sofreram reparo completo após 6 horas de exposição aos ativos.

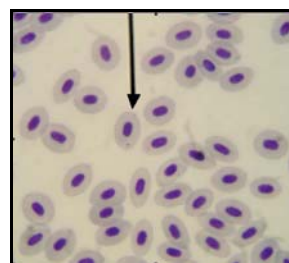


Figura 1. Microscopia óptica de esfregaço sanguíneo de *Prochilodus lineatus*; a seta indica a presença de eritrócito micronucleado. Coloração Giemsa 10%. Ampliação 1000X. Foto: Ana Cristina Jacobowski..

Conclusões

O Teste do Micronúcleo e o Ensaio Cometa mostraram-se eficazes na detecção de danos ao DNA exposto ao quelato de cobre *in vivo* e *in vitro*. Nas condições experimentais o cobre mostrou-se pouco genotóxico quando incluso em nano e microcápsulas de quitosana quando comparado ao íon livre $[Cu(EDTA)]^{2-}$. Foi observado maior número de danos no material genético do grupo exposto ao íon livre, sugerindo que o sistema polimérico de liberação possui cinética efetiva de disponibilização do ativo, garantindo a liberação constante, porém, controlada e segura para o ativo larvicida.

Agradecimentos

CNPq, DECIT/MS, FUNDECT, CAPES/PROCAD NF/2007, RedeDengue MS, UCDB; UNESP/ Botucatu/ IB.

¹ World Health Organization. (2001), Dengue/dengue haemorrhagic fever in the Americas. Summary of research and control in the Americas. TDR News, 64, Disponível em < <http://www.who.int/tdr/publications/tdrmews/news64/dengue.htm> >. Acesso em 31/12/2008.

² Gubler, D.J. *Dengue and Dengue and Hemorrhagic Fever*. 1997, 1-22.

³ Gaethke, L. M. et al; Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. *Toxicol.* 2003, 189: 147-163

⁴ Rayms-Keller, A.; Olson, K. E.; McGaw, M.; Oray, C.; Carlson, J. O. and Beaty, B. J. Effect of Heavy Metals on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Larvae. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1998, 39, 41-47.